



Νέα μόρια στην θεραπευτική ρευματικών παθήσεων



10^ο Συνέδριο ΕΠΕΜΥ
Πόρτο Χέλι, Απρ 2018

Δαούσης Δημήτρης
Επίκουρος καθηγητής
Παθολογίας/Ρευματολογίας
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Πατρών

Σύγκρουση συμφερόντων

- Τιμητική αμοιβή για ομιλίες και συμμετοχή σε advisory boards από τις εταιρείες UCB, Pfizer, Novartis, BMS, MSD, Jansen, Abbvie

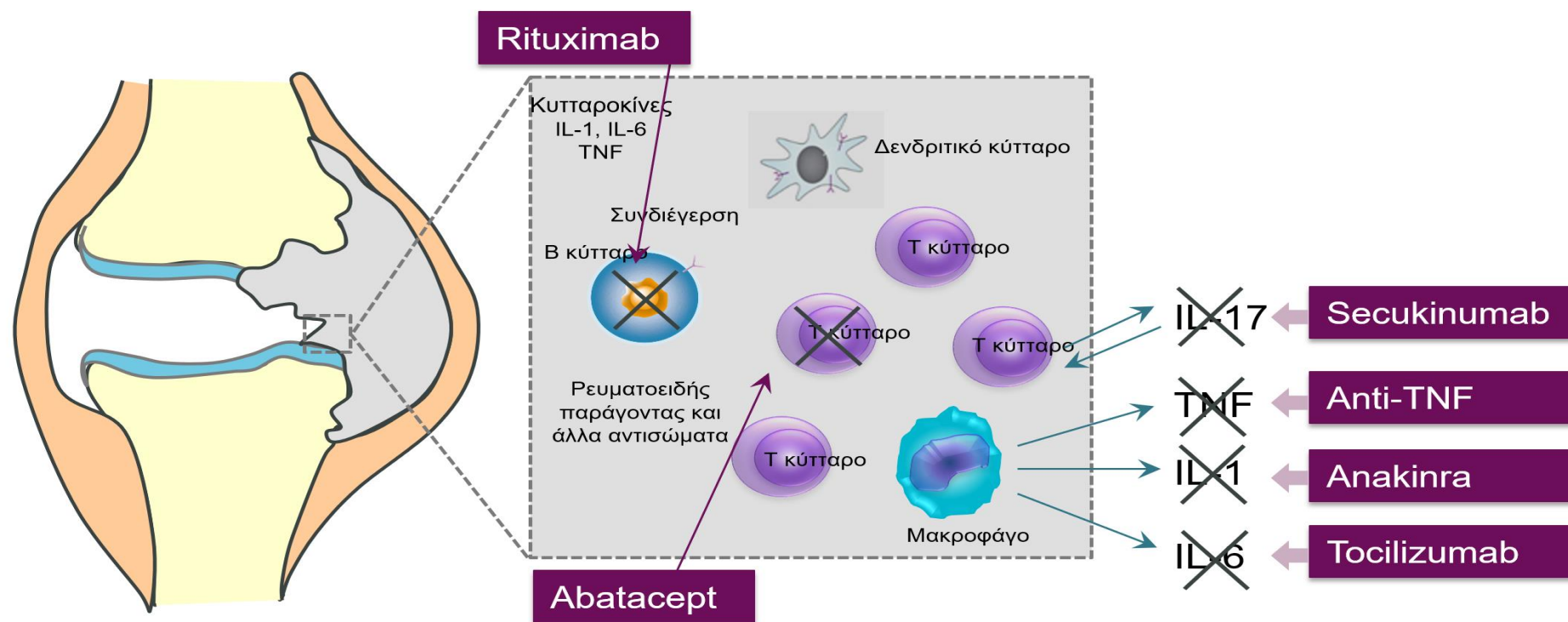
Νέα φάρμακα...



- ΡΑ
- ΣΠΑ
- ΣΕΛ
- Σκληροδερμία

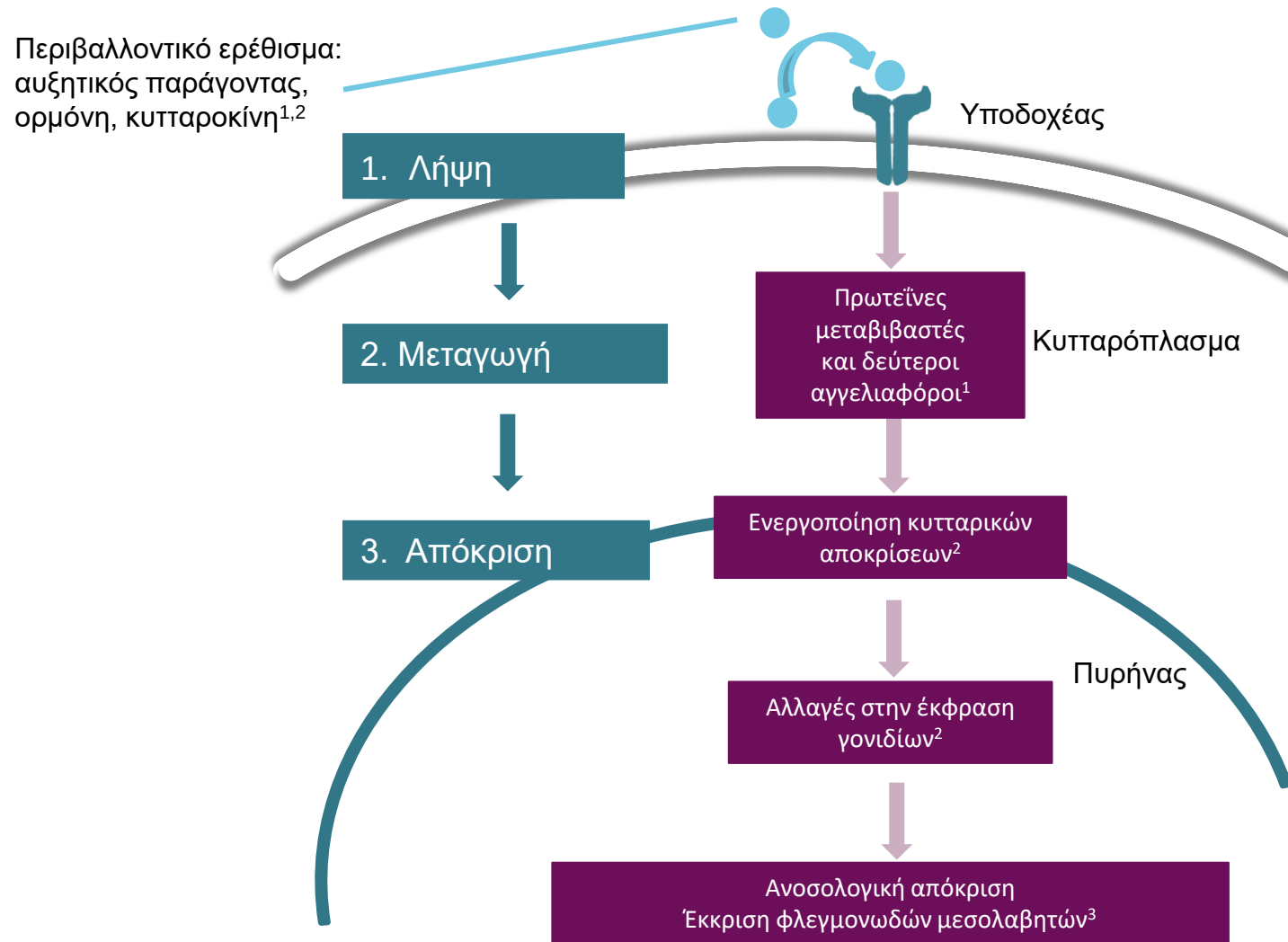
Νέοι θεραπευτικοί στόχοι στην ΡΑ.

Υπάρχουν αρκετοί εξωκυτταρικοί στόχοι



Οι βιολογικοί παράγοντες στοχεύουν τα εξωκυτταρικά συστατικά του καταρράκτη της φλεγμονής

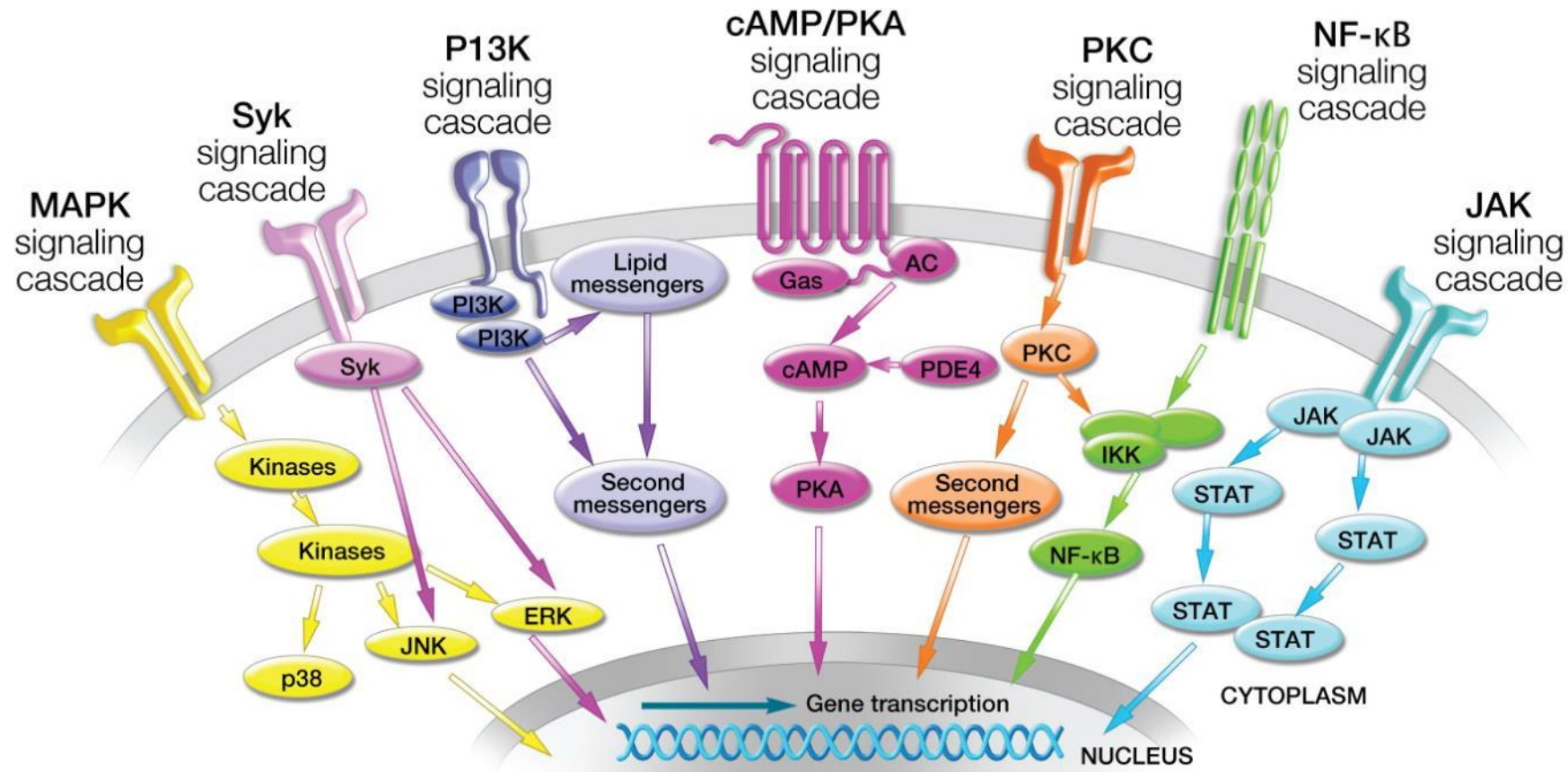
Από εξωκυττάρια σε ενδοκυττάρια: Μεταγωγή σήματος



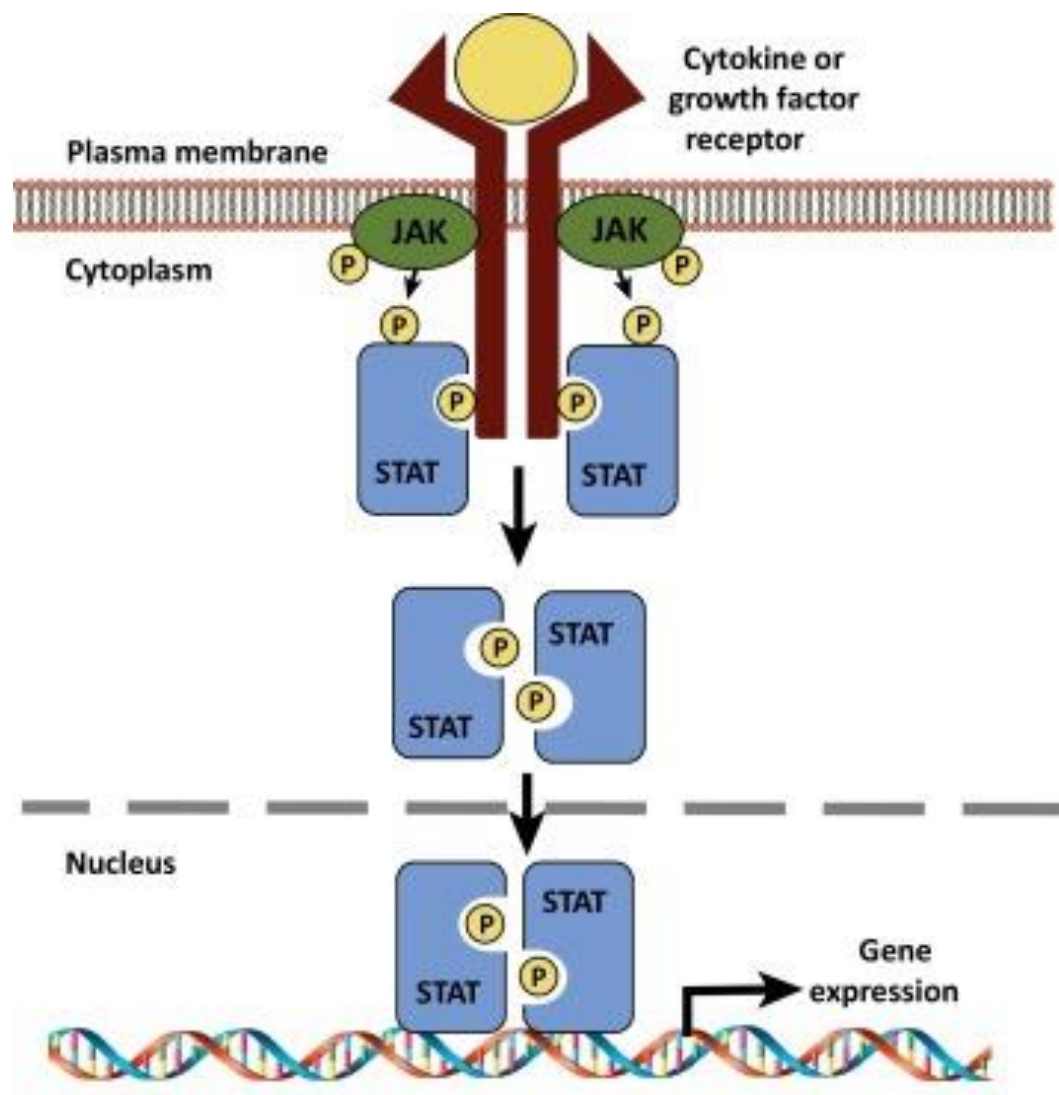
1. Scatizzi JC, et al. In: Firestein GS, et al. Kelley's Textbook of Rheumatology. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009.

2. Murphy K, et al. In: Janeway's Immunobiology. 7th ed. NY: Garland; 2008:1–38. 3. Mavers M, et al. *Curr Rheum Rep* 2009;11:378–385.

Υπάρχουν πολλά μονοπάτια σηματοδότησης των κυτταροκινών στη ρευματοειδή αρθρίτιδα¹



AC: αδενυλοκυκλάσης BTK: κινάση τυροσίνης Bruton, cAMP: κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη, ERK: κινάσες ρυθμιζόμενες από εξωκυτταρικά σήματα, IKK: κB κινάσης, JAK: κινάση Janus, JNK: c-Jun NH2-τελική κινάση, MAPK: μονοπάτι της ενεργοποιούμενης από μιτογόνα πρωτεϊνικής κινάσης, NF-κB: πυρηνικός παράγοντας kappa B ελαφριάς αλυσίδας - ενισχυτή των ενεργοποιημένων B κυττάρων PDE4: φωσφοδιεστεράση 4, PI3K: φωσφατιδυλνισοσιτόλη-4,5-διφωσφορική 3-κινάση, PKC: κινάση πρωτεΐνης C, STAT, μεταγωγέας σήματος και ενεργοποιητής της μεταγραφής, Syk: κινάση της τυροσίνης Syk



- Υπάρχουν τέσσερα μέλη της οικογένειας JAK: JAK1, JAK2, JAK3, και TYK2

Παράδειγμα κυτταροκινών που σηματοδοτούν μέσω συνδυασμών JAK/STAT¹⁻³

Κυτταρο-κίνες γ-αλυσίδας ²	IFN-γ	IL-10 IL-22	IL-12 IL-23	IL-6 IL-11	EPO TPO GM-CSF
STAT 1, 3, 5, 6	STAT 1, 3, 5	STAT 1, 3, 5	STAT 3, 4	STAT 1, 3, 5	STAT 5

Κόκκινο = επικρατέστερες STAT

Η μελλοντική έρευνα μπορεί να βοηθήσει στην πρόβλεψη επιδράσεων της αναστολής JAK σε διαφορετικούς ασθενείς και να επιτρέψει στους γιατρούς να λαμβάνουν τεκμηριωμένες αποφάσεις σχετικά με το ποιο ζεύγος JAK πρέπει να στοχεύουν σε κάθε ασθενή⁴

Jakinibs

- 13 FDA approved kinase inhibitors
- Tofacitinib JAK1/3 inhibitor
- Baricitinib JAK1/2 inhibitor

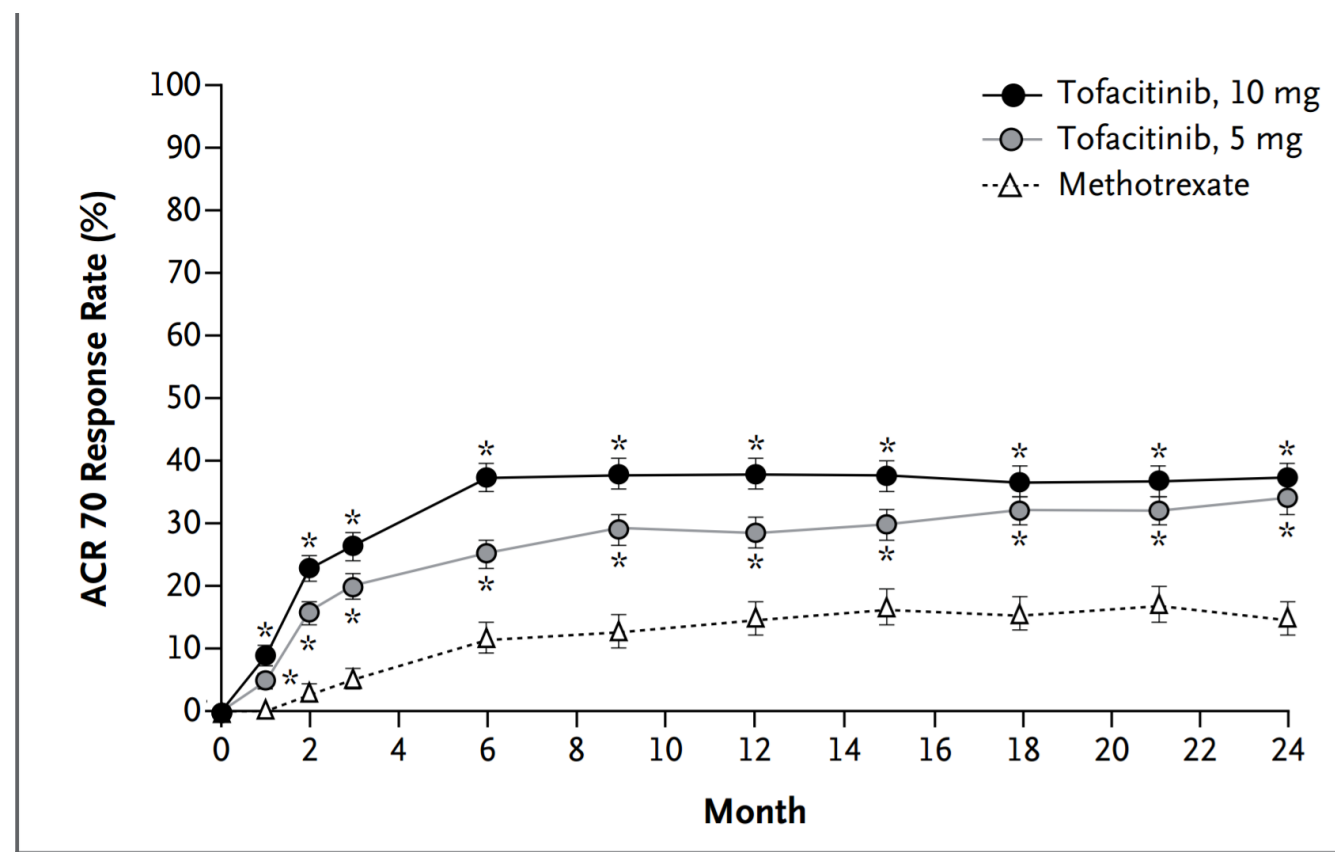
Το πρώτο ρο φάρμακο που ξεπερνά την MTX ως μονοθεραπεία

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Tofacitinib versus Methotrexate in Rheumatoid Arthritis

Eun Bong Lee, M.D., Roy Fleischmann, M.D., Stephen Hall, M.D.,
Bethanie Wilkinson, Ph.D., John D. Bradley, M.D., David Gruben, Ph.D.,
Tamas Koncz, M.D., Sriram Krishnaswami, Ph.D., Gene V. Wallenstein, Ph.D.,
Chuanbo Zang, Ph.D., Samuel H. Zwillich, M.D., and Ronald F. van Vollenhoven, M.D.,
for the ORAL Start Investigators*



Jakinibs στην RA. Γενικά χαρακτηριστικά

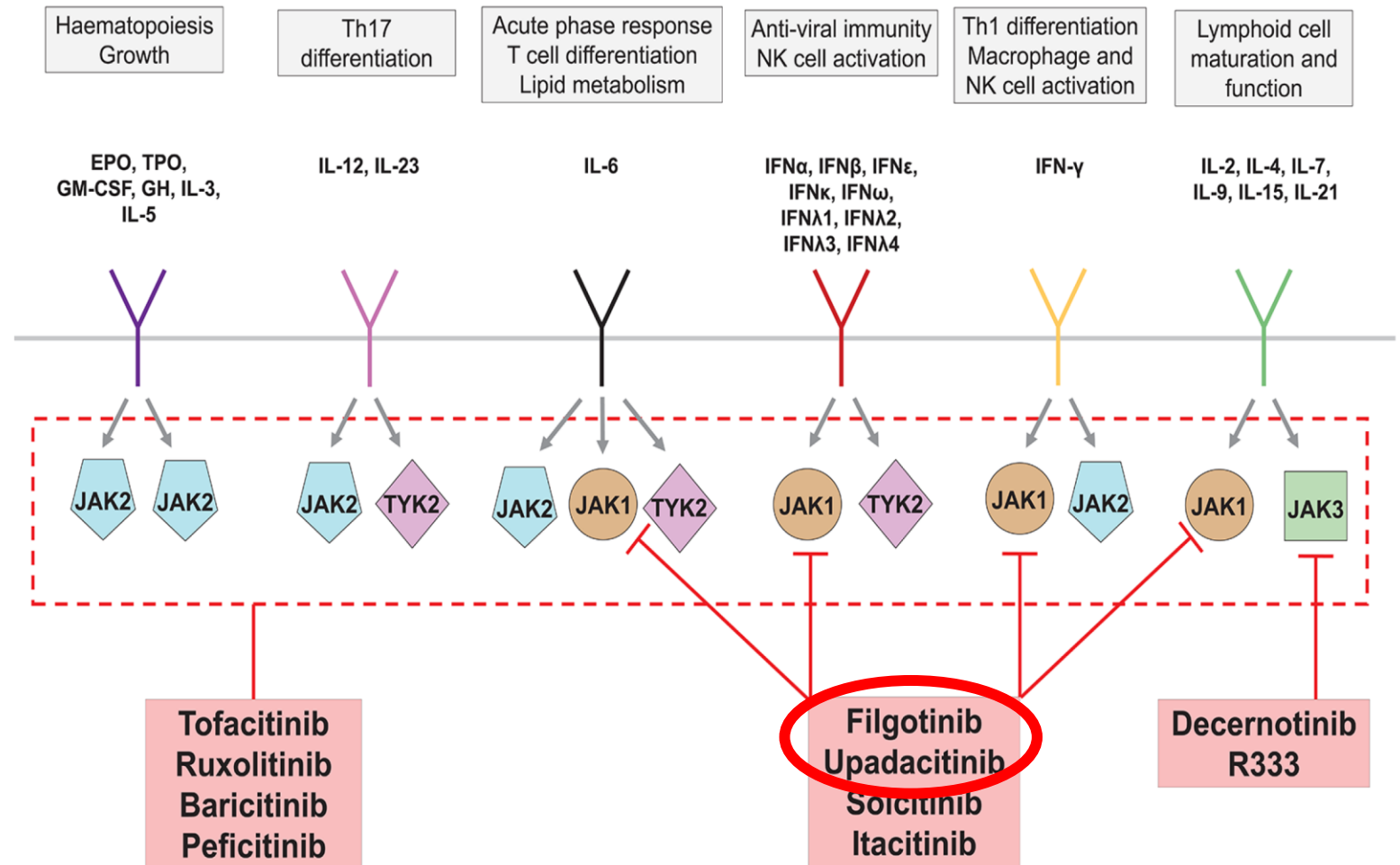
- Χορηγούνται po
- Ανώτερα της MTX ως μονοθεραπεία. Κατά βάση όμως θα συγχορηγούνται με MTX
- Γρήγορος μηχανισμός δράσης
- Αποτελεσματικότητα σε όλα τα προφιλ ασθενών όπως σε ασθενείς με αστοχία σε βιολογικά
- Προφιλ ασφάλειας παρόμοιο με τα βιολογικά (έρπης ζωστήρας)

Next generation jakinibs

- Εκλεκτική στόχευση
Jak1 ή Jak3

Investigational compound	Areas of study	Current phase of development	
		Phase 2	Phase 3
Upadacitinib Oral JAK1 Selective Inhibitor	Psoriatic Arthritis		
	Rheumatoid Arthritis		
	Crohn's Disease		
	Ulcerative Colitis		
	Atopic Dermatitis		
	Ankylosing Spondylitis		

Figure. Upadacitinib Clinical Trials
Source: ClinicalTrials.gov.

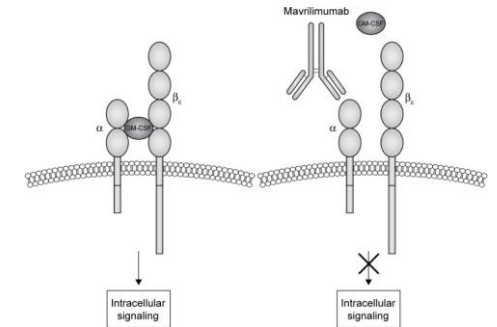




EXTENDED REPORT

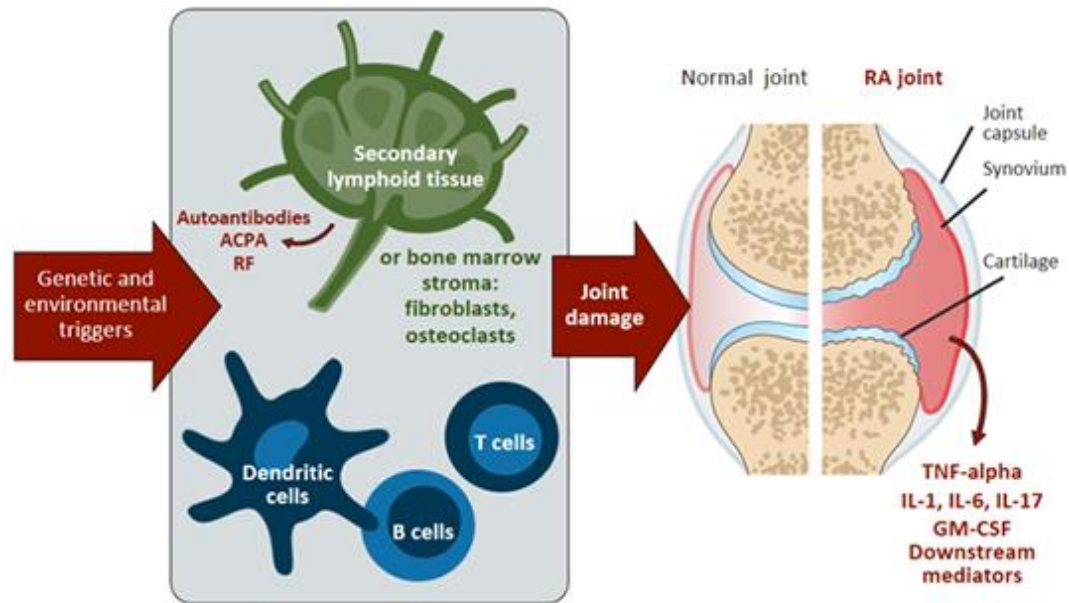
A randomised phase IIb study of mavrilmumab, a novel GM-CSF receptor alpha monoclonal antibody, in the treatment of rheumatoid arthritis

Gerd R Burmester,¹ Iain B McInnes,² Joel Kremer,³ Pedro Miranda,⁴ Mariusz Korkosz,⁵ Jiri Vencovsky,⁶ Andrea Rubbert-Roth,⁷ Eduardo Mysler,⁸ Matthew A Sleeman,⁹ Alex Godwood,⁹ Dominic Sinibaldi,¹⁰ Xiang Guo,¹⁰ Wendy I White,¹⁰ Bing Wang,¹¹ Chi-Yuan Wu,¹¹ Patricia C Ryan,¹⁰ David Close,⁹ Michael E Weinblatt,¹² on behalf of the EARTH EXPLORER 1 study investigators

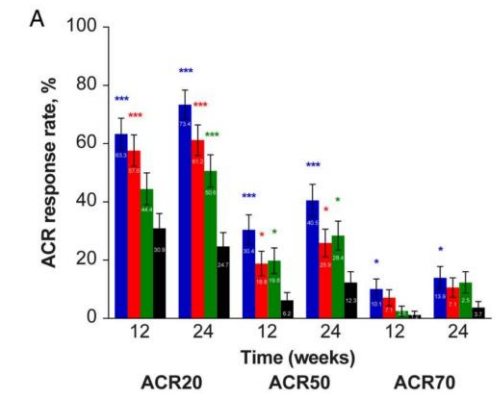
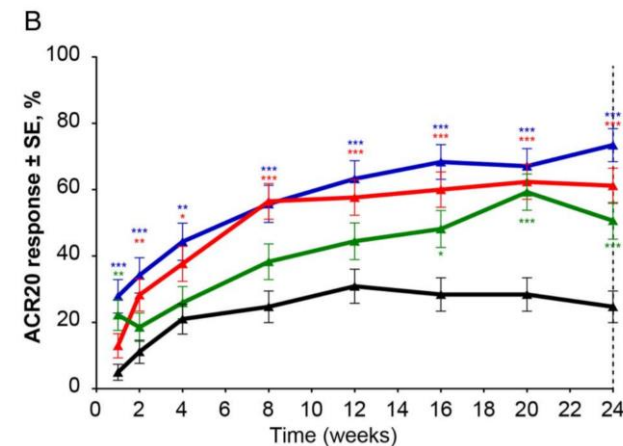


ΣΤΟΧΕΥΟΝΤΑΣ ΤΟΝ GM-CSF...

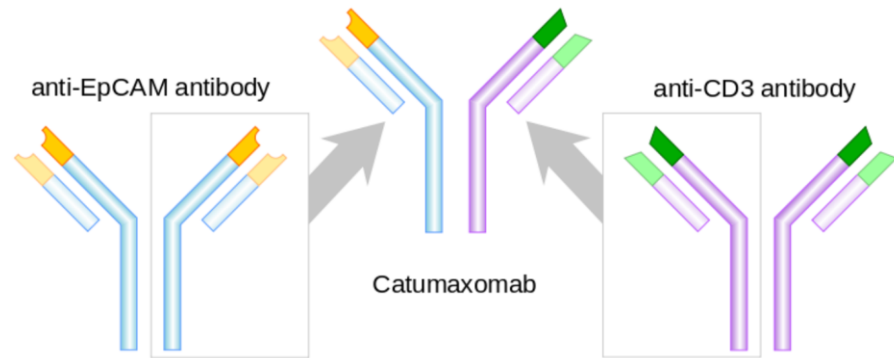
Cells Involved in RA Pathophysiology



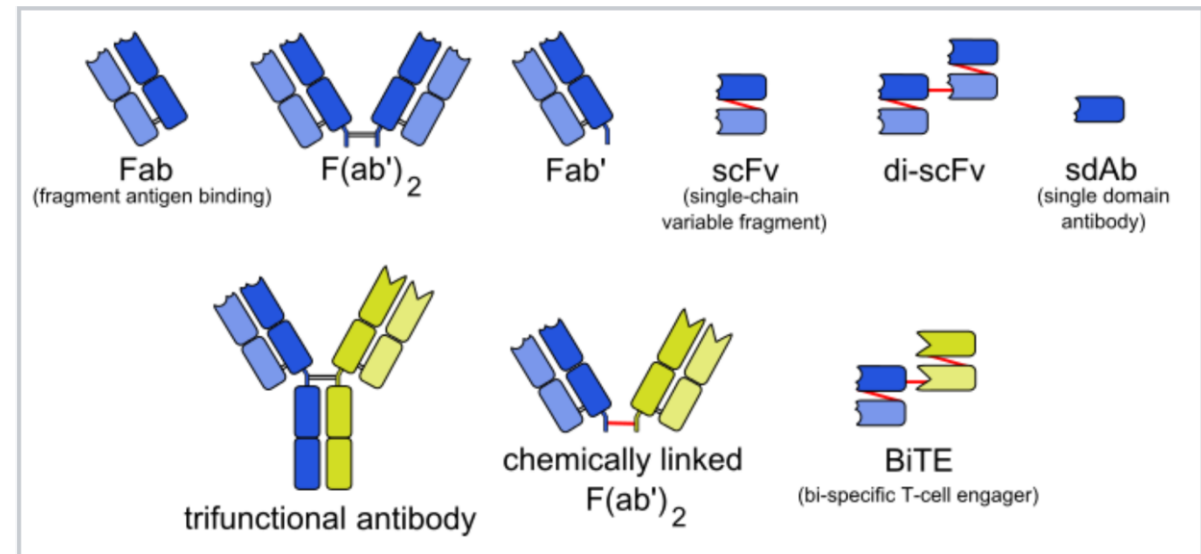
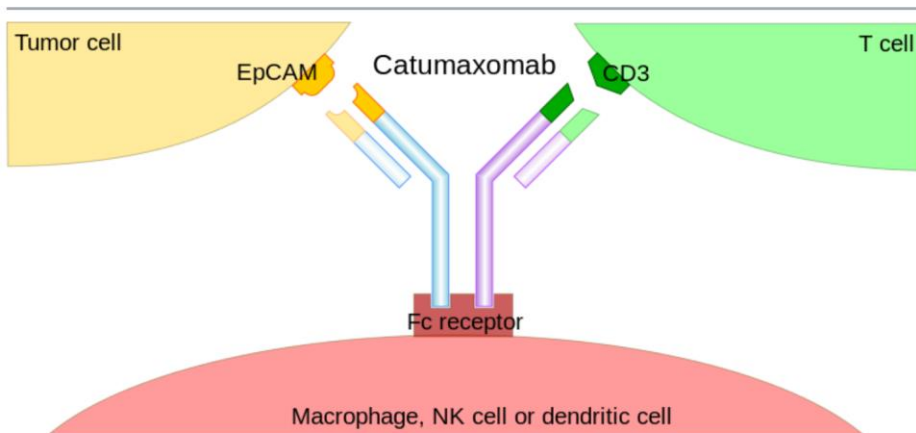
McInnes IB. *N Engl J Med* 2011;365:2205-2219.^[1]



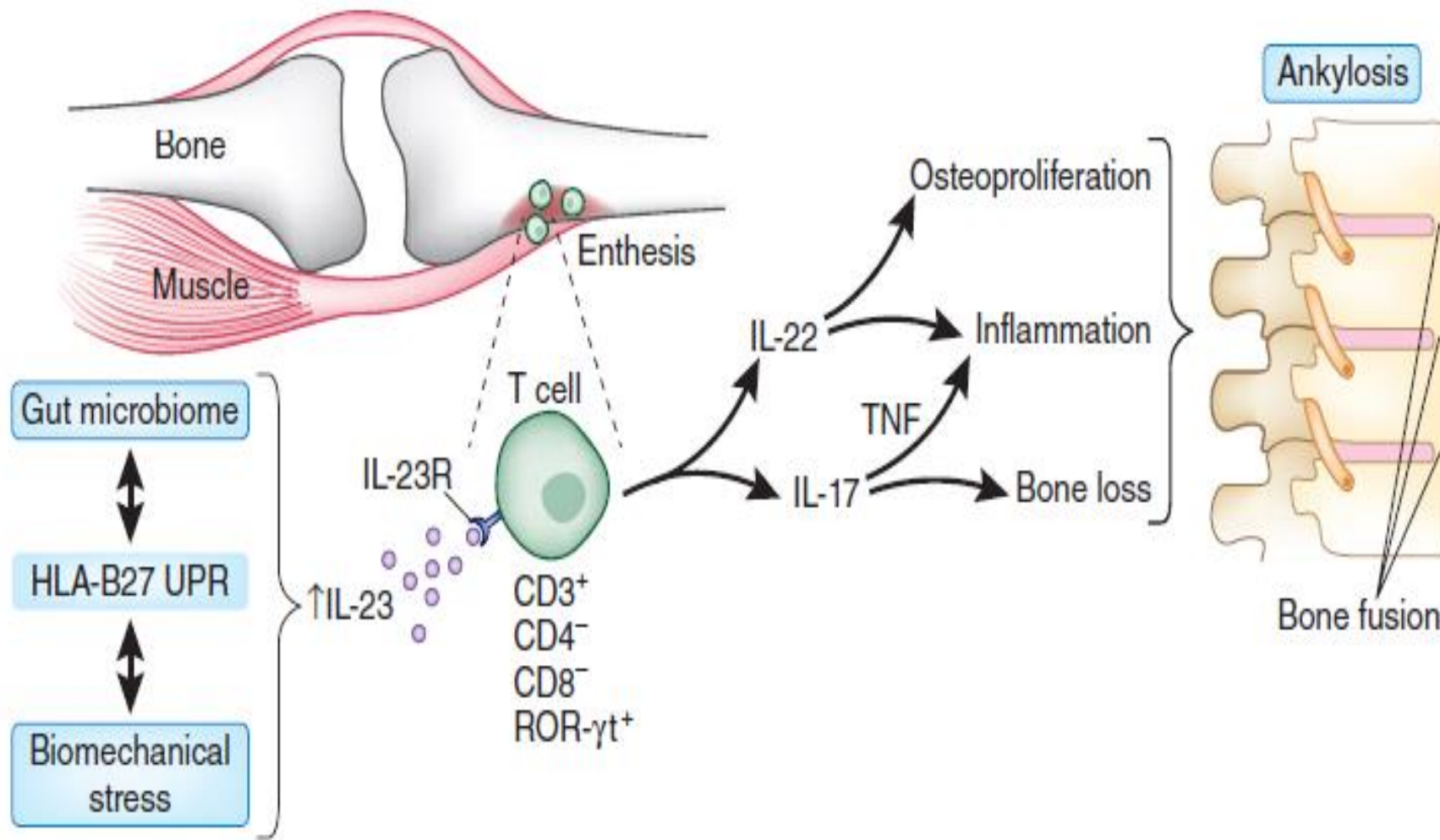
Bispecific antibodies....



- Διπλή αναστολή TNF και IL-17
- Αποτελεσματικότητα σε πειραματικά μοντέλα
- Ασφάλεια??

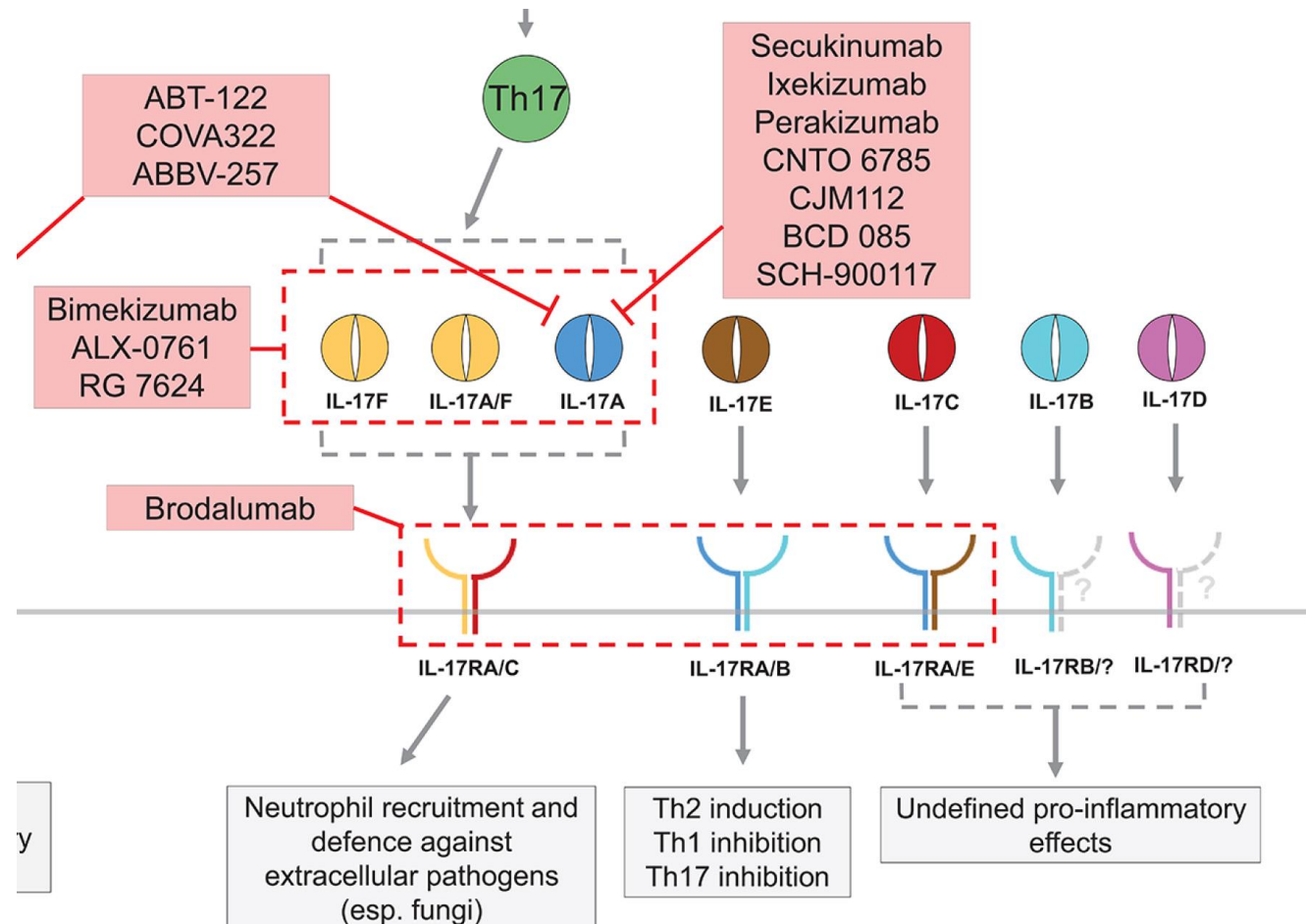


ΣΠΑ. Στοχεύοντας τον άξονα IL-23/IL-17



Νεότεροι αναστολείς IL-17

Η IL-17 δεν είναι ένα μόριο....



There are several approved therapies targeting IL-17 cytokines and IL-17RA



MoA
IL-17A inhibitor

Indication
Moderate-to-severe plaque PSO, PsA and axSpA

Dosing
Initial dose: 300 mg
(Weekly in Weeks 0–3)
Maintenance dose: 150 mg Q4W

Administration
Subcutaneous



MoA
IL-17A inhibitor

Indication
Moderate-to-severe plaque PSO

Dosing
80 mg Q4W

Administration
Subcutaneous

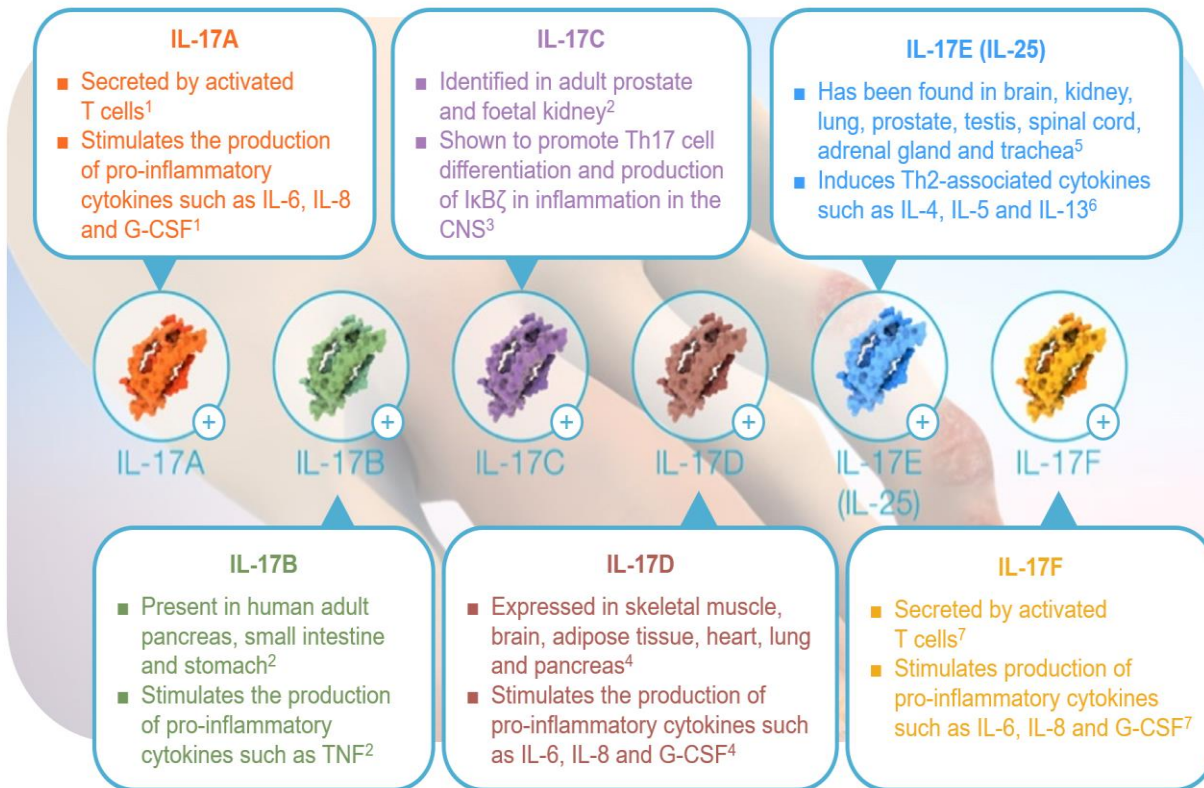


MoA
IL-17RA inhibitor

Indication
Moderate-to-severe plaque PSO

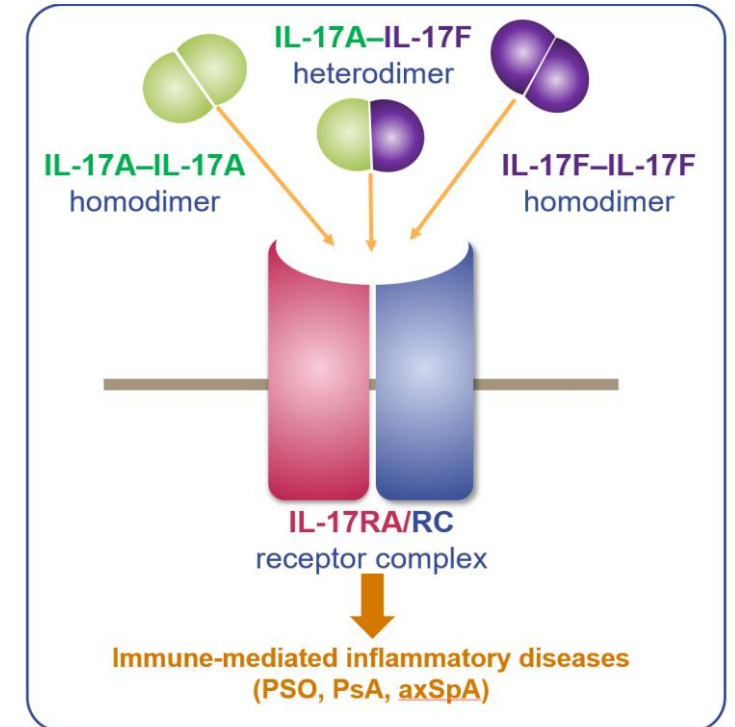
Dosing
210 mg Q2W

Administration
Subcutaneous

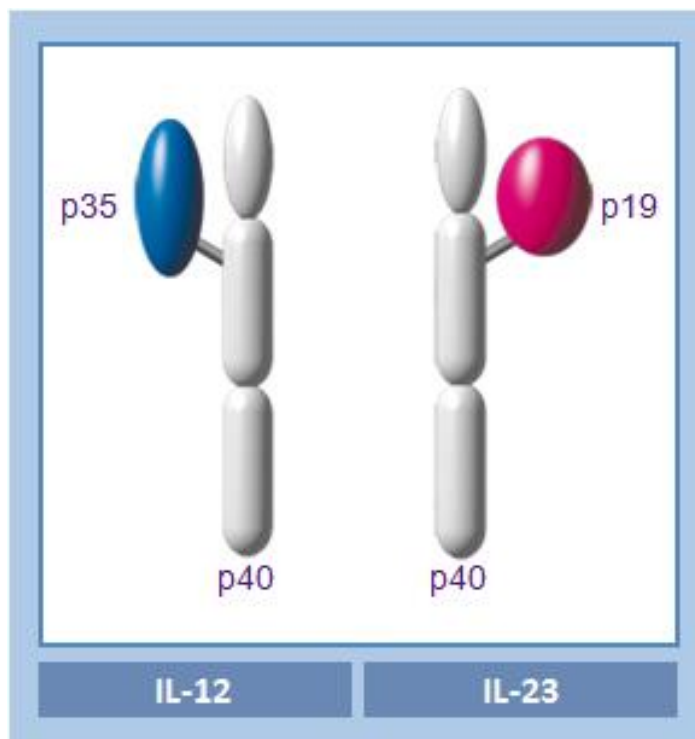


• Bimekizumab

- Inhibitor of IL-17A/F
- Αποτελεσματικό σε όλο το φάσμα ΣΠΑ



Επικεντρώνοντας στην IL-23....



Η αναστολή της IL-12
δεν φαίνεται να
προσφέρει κάτι

Drug	Mechanism of Action	Phase 2 or Phase 3 Dosage and Administration	AEs of Specific Interest	Advantages	Disadvantages
Risankizumab	IL-23 inhibition	90 or 180 mg subcutaneously at weeks 0, 4, and 16 ²	N/A	Noninferior to ustekinumab, ² few injections necessary	N/A
Guselkumab	IL-23 inhibition	100 mg subcutaneously at weeks 0 and 4, then every 8 weeks ³	N/A	Long-term superiority to adalimumab ^{3,4}	N/A
Tildrakizumab	IL-23 inhibition	100 or 200 mg subcutaneously at weeks 0 and 4, then every 12 weeks ^{5,6}	N/A	High rates of total skin clearance ⁵	N/A

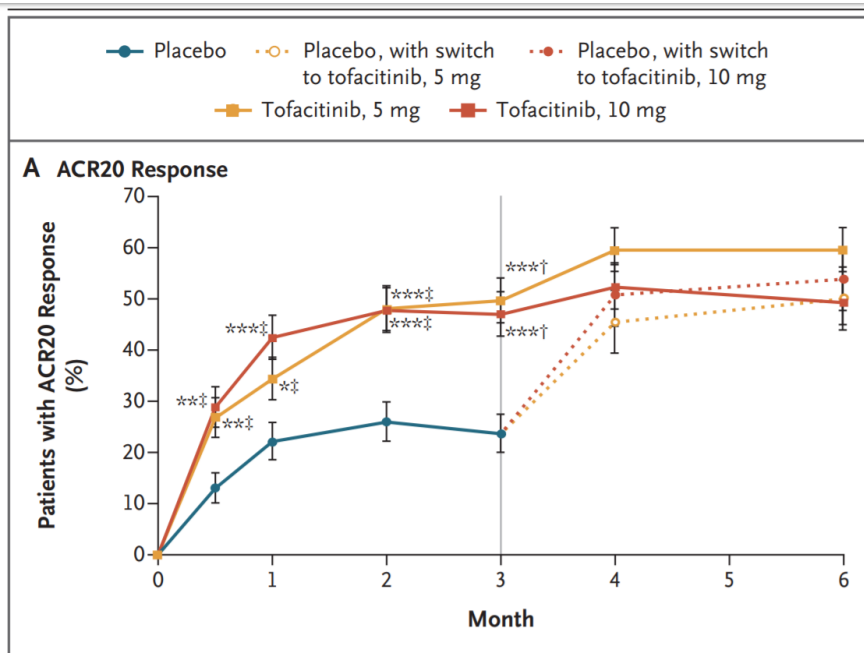
Jakinibs και στις ΣΠΑ

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

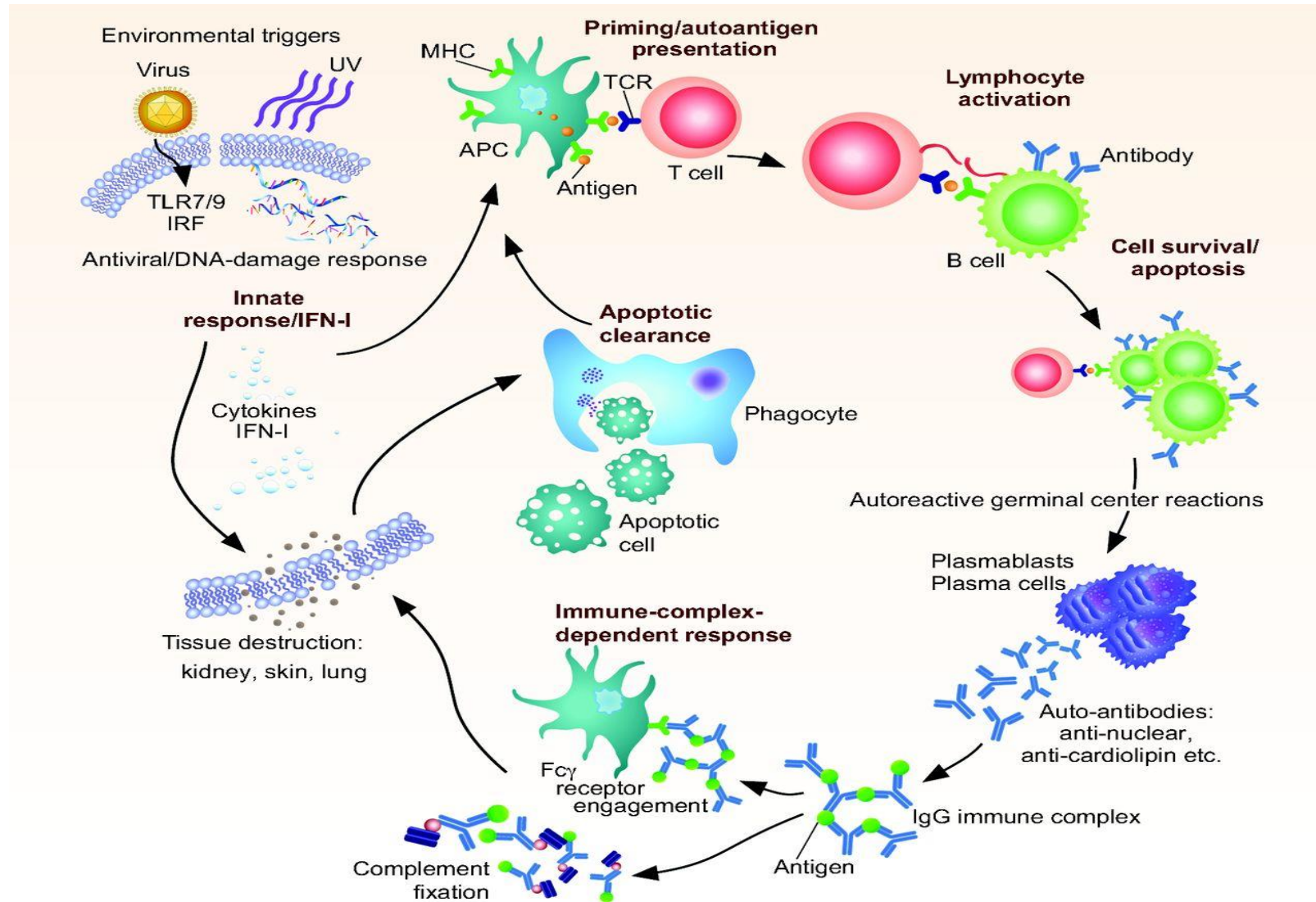
Tofacitinib for Psoriatic Arthritis in Patients with an Inadequate Response to TNF Inhibitors

Dafna Gladman, M.D., William Rigby, M.D., Valderilio F. Azevedo, M.D., Ph.D., Frank Behrens, M.D., Ricardo Blanco, M.D., Andrzej Kaszuba, M.D., Ph.D., Elizabeth Kudlacz, Ph.D., Cunshan Wang, Ph.D., Sujatha Menon, Ph.D., Thijs Hendriks, Ph.D., and Keith S. Kanik, M.D.

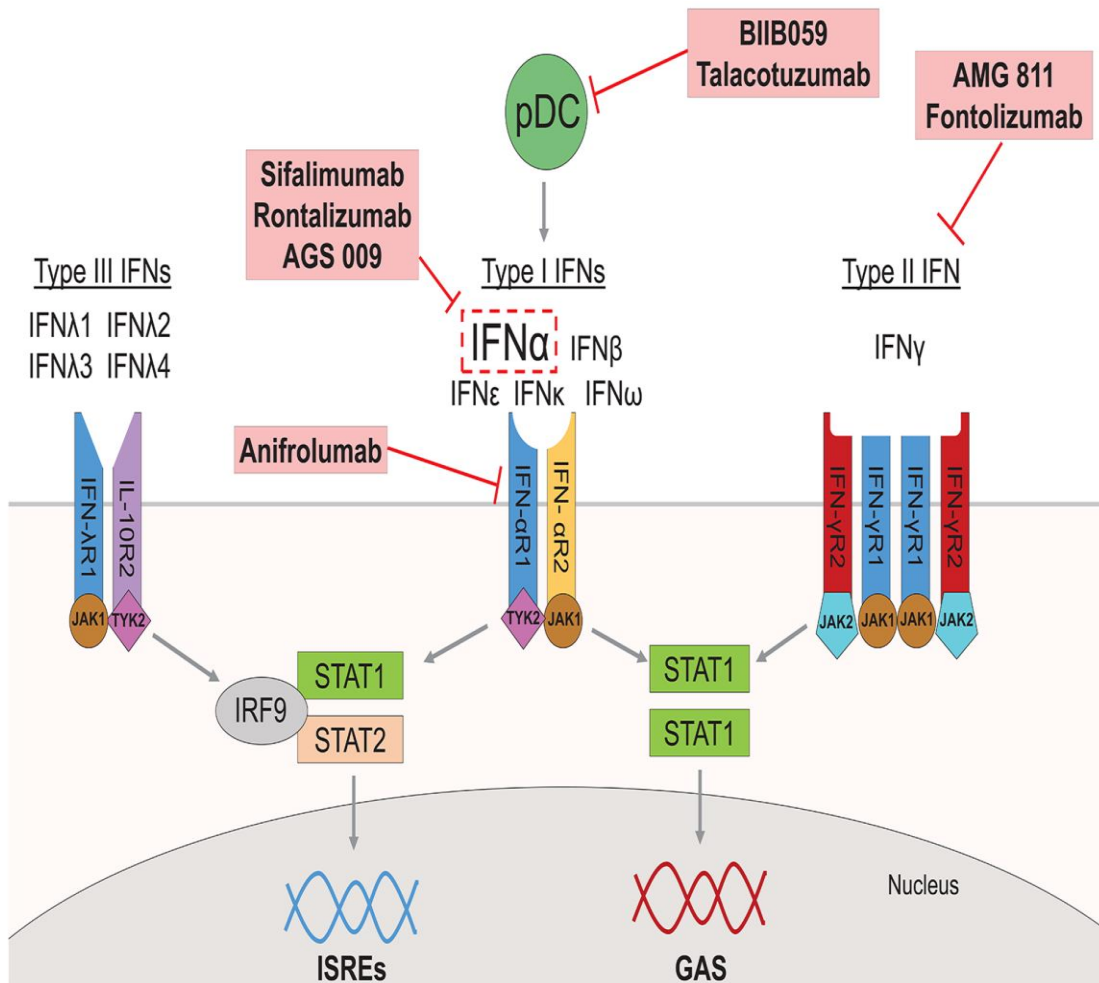


- Το tofacitinib αποτελεσματικό σε ΨΑ
- Πιθανά αποτελεσματικό και σε ΑΣ

ΣΕΛ-Νέοι θεραπευτικοί στόχοι



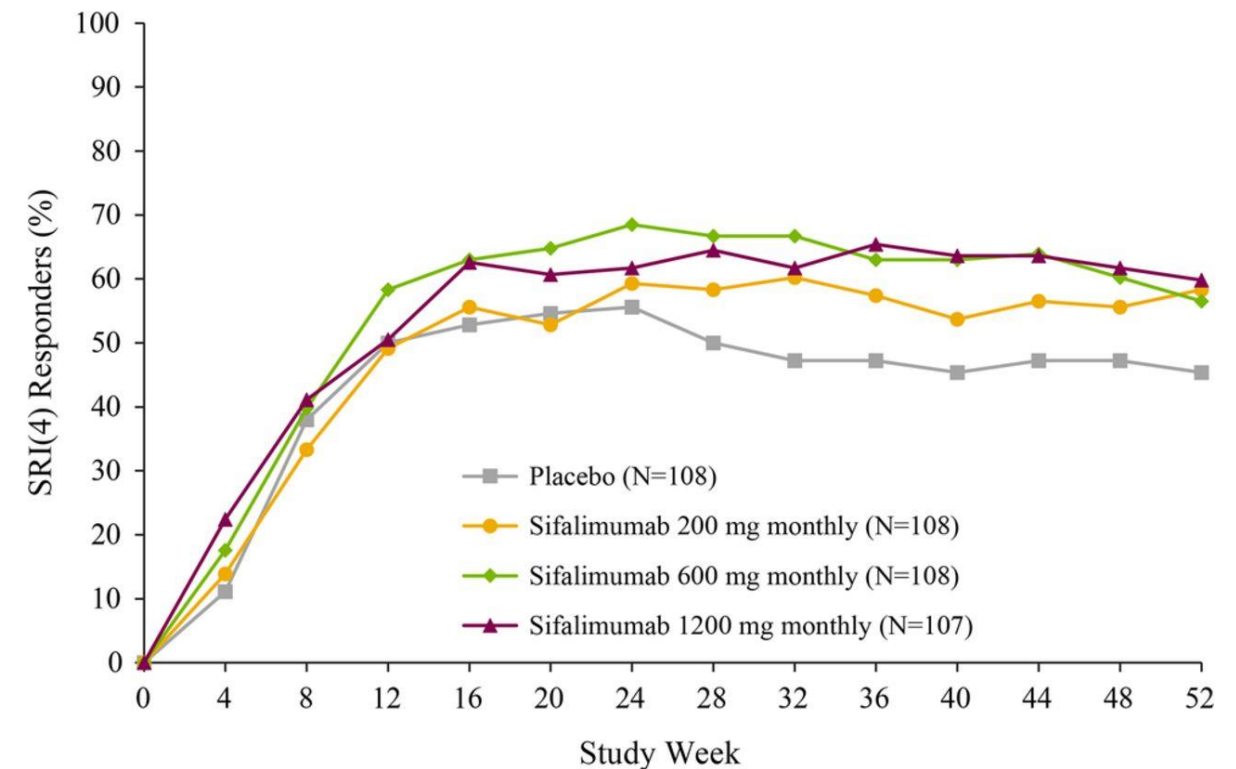
Στοχεύοντας την IFNα



Clinical and epidemiological research
Extended report

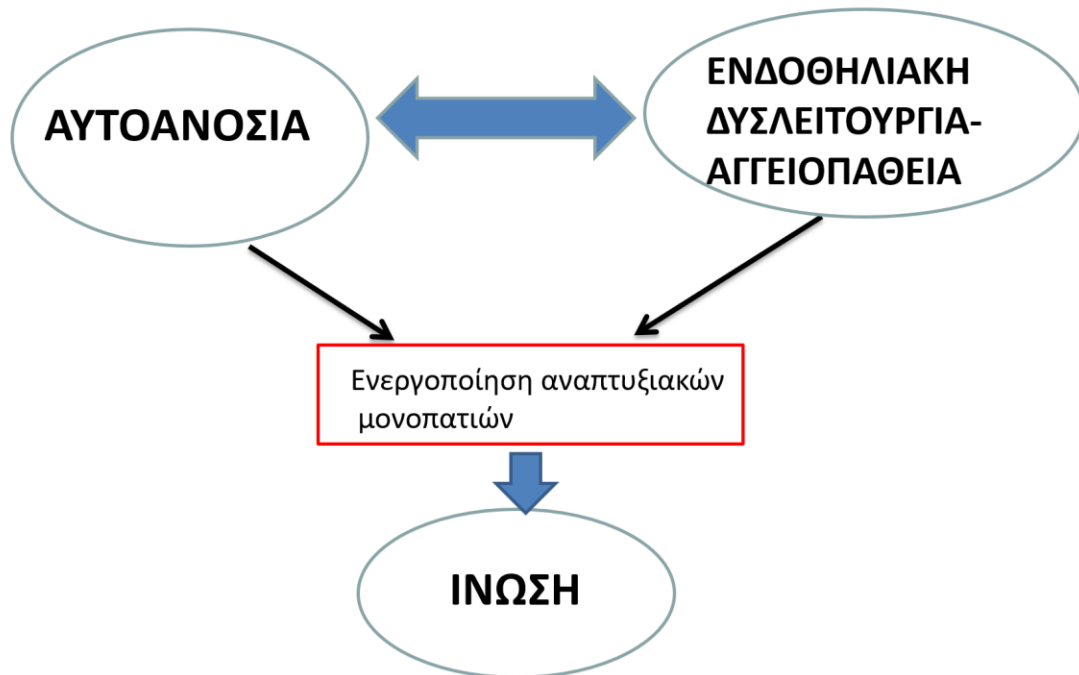
Sifalimumab, an anti-interferon-α monoclonal antibody, in moderate to severe systemic lupus erythematosus: a randomised, double-blind, placebo-controlled study [@](#)

Munther Khamashta¹, Joan T Merrill², Victoria P Werth^{3, 4}, Richard Furie⁵, Kenneth Kalunian⁶, Gabor G Illei⁷, Jorn Drappa⁷, Liangwei Wang⁸, Warren Greth⁷ on behalf of the CD1067 study investigators

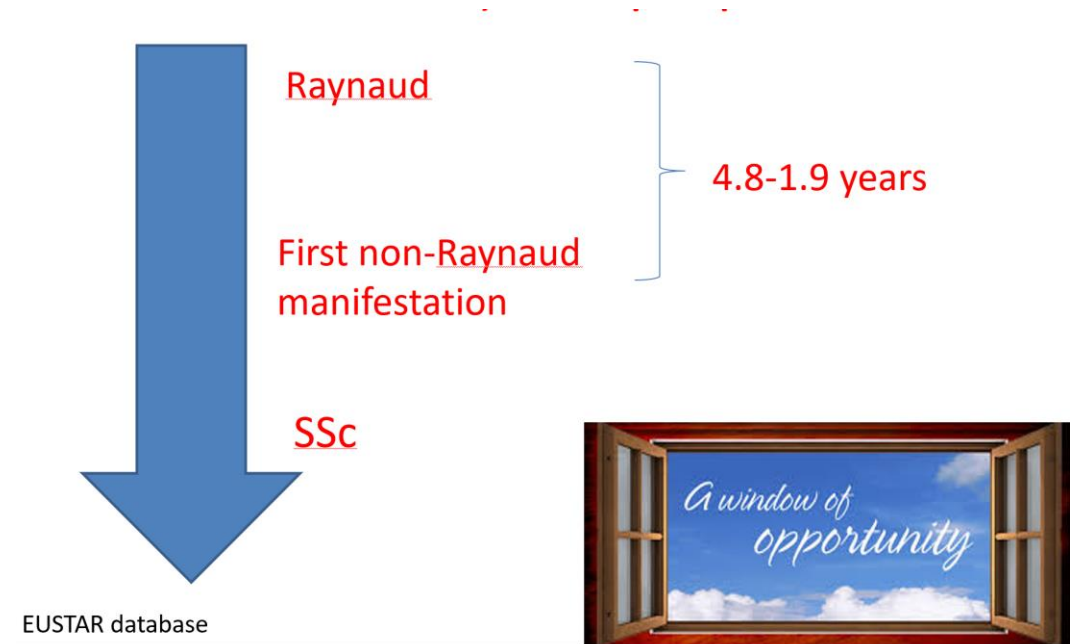


Σκληροδερμία

Σύνοψη παθογένειας..



- Σαφής τάση για πρώιμη, επιθετική αντιμετώπιση



Νεότερες αντι-ινωτικές θεραπείες

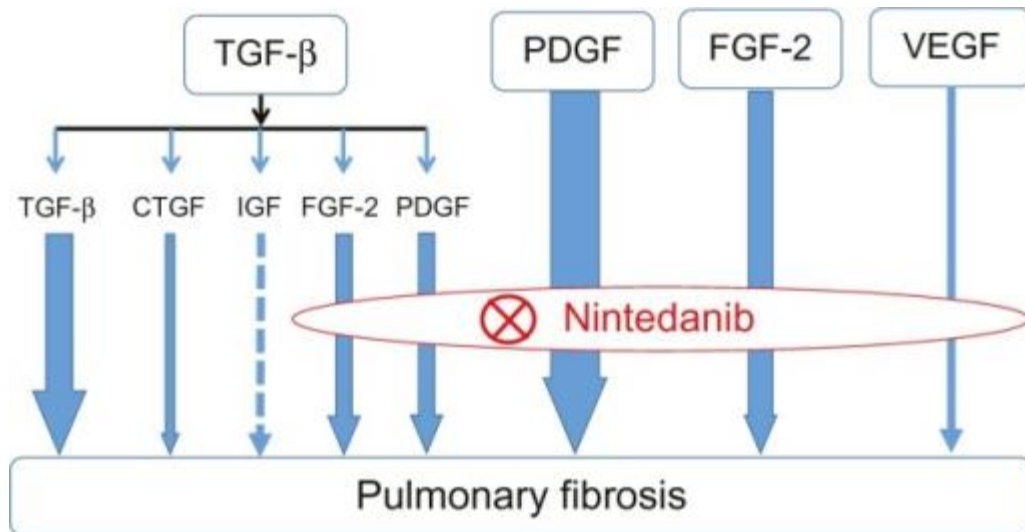
The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MAY 29, 2014

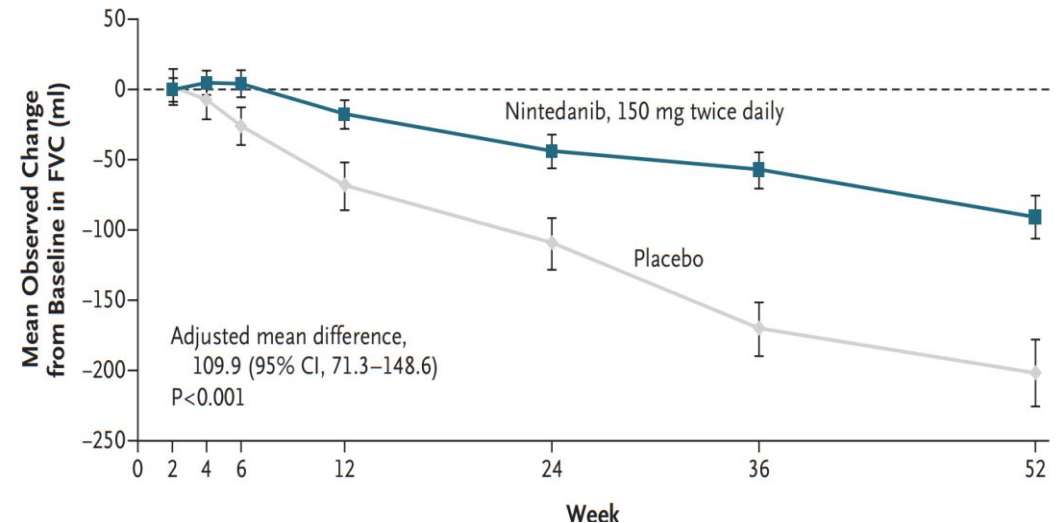
VOL. 370 NO. 22

Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis



• Nintedanib

- Εγκριση για IPF
- Τρέχει κλινική μελέτη στο σκληρόδερμα



Το μέλλον??

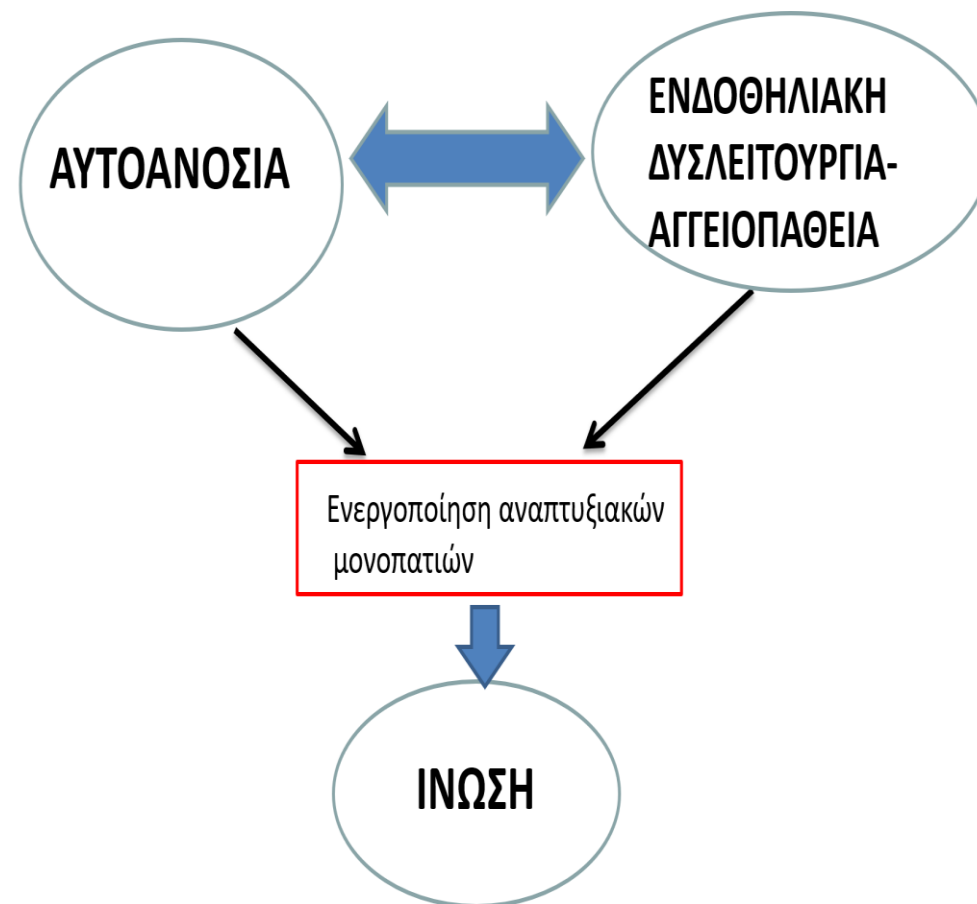


Scleroderma Lung Study III (SLS III):

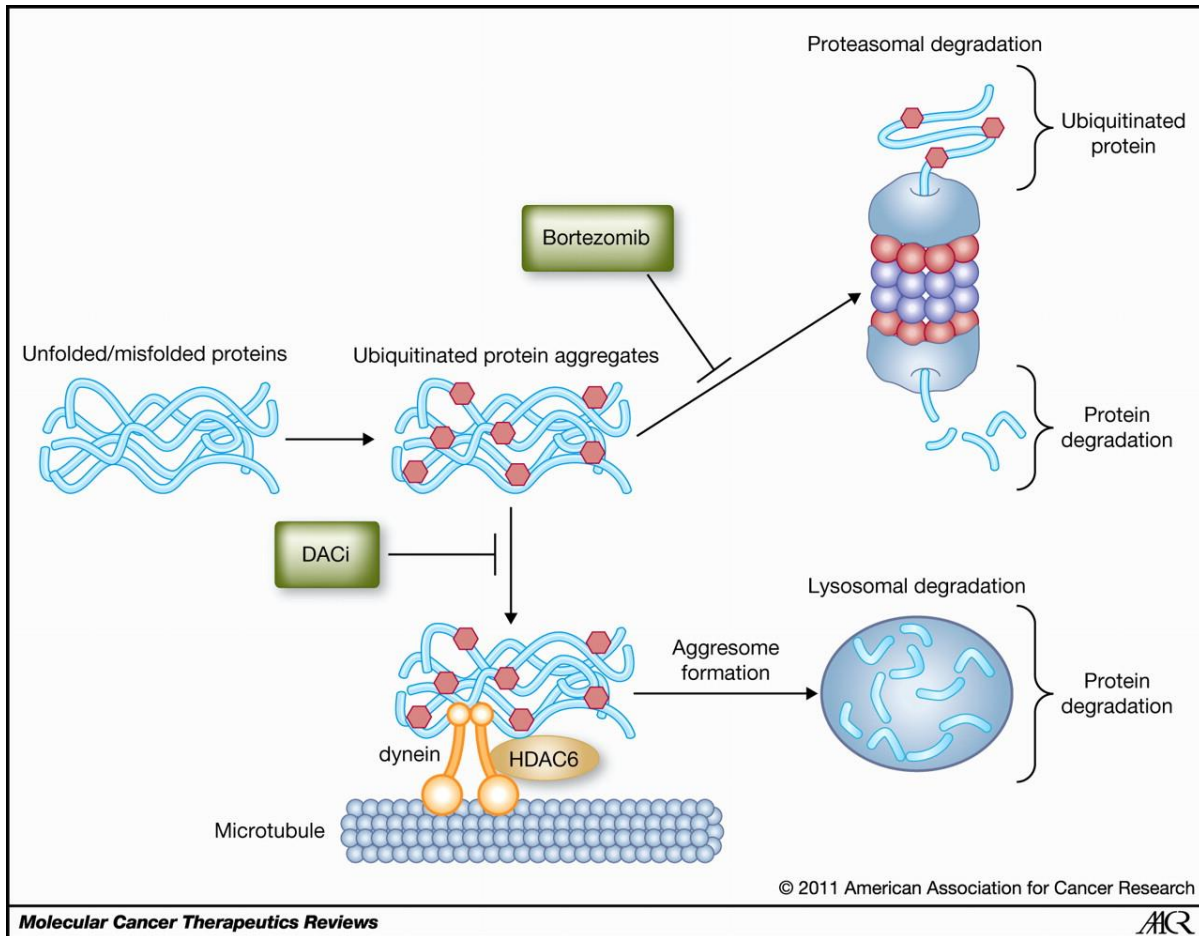
Combining the anti-fibrotic effects of Pirfenidone (PFD) with Mycophenolate (MMF) for treating Scleroderma-related Interstitial Lung Disease

- Μήπως πρέπει να στοχεύσουμε ταυτόχρονα την αυτοανοσία και τα μονοπάτια της ίνωσης?
- ↓
- Συνδυασμός ανοσοκατασταλτικής με αντι-ινωτική αγωγή

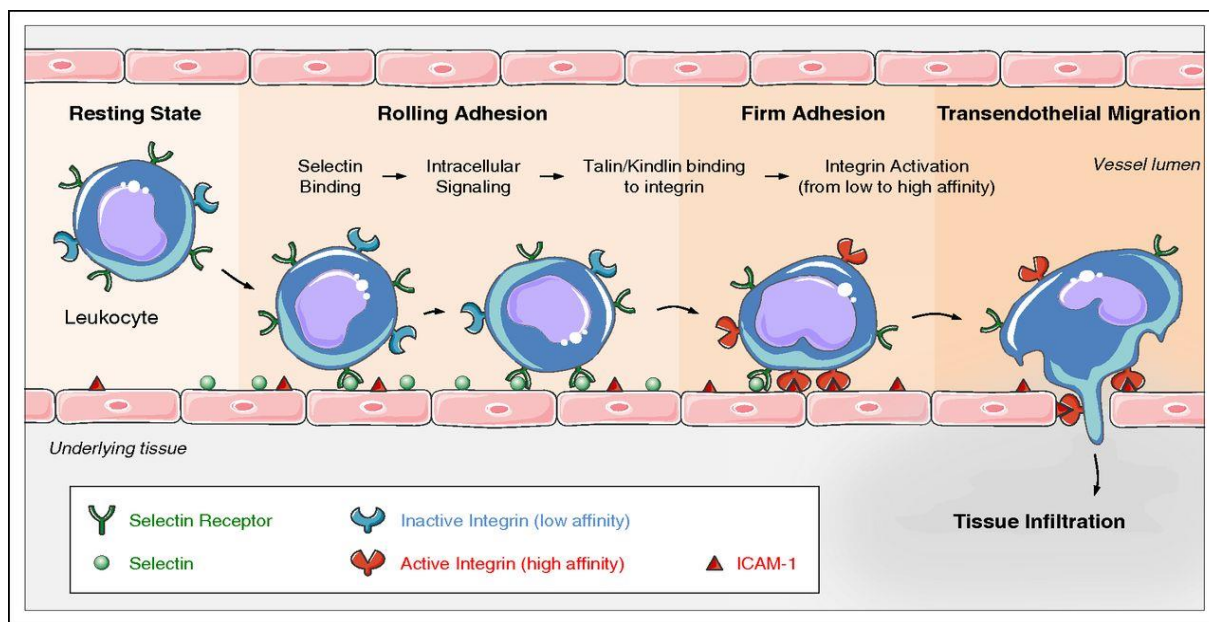
Σύνοψη παθογένειας..



Proteasome inhibitors

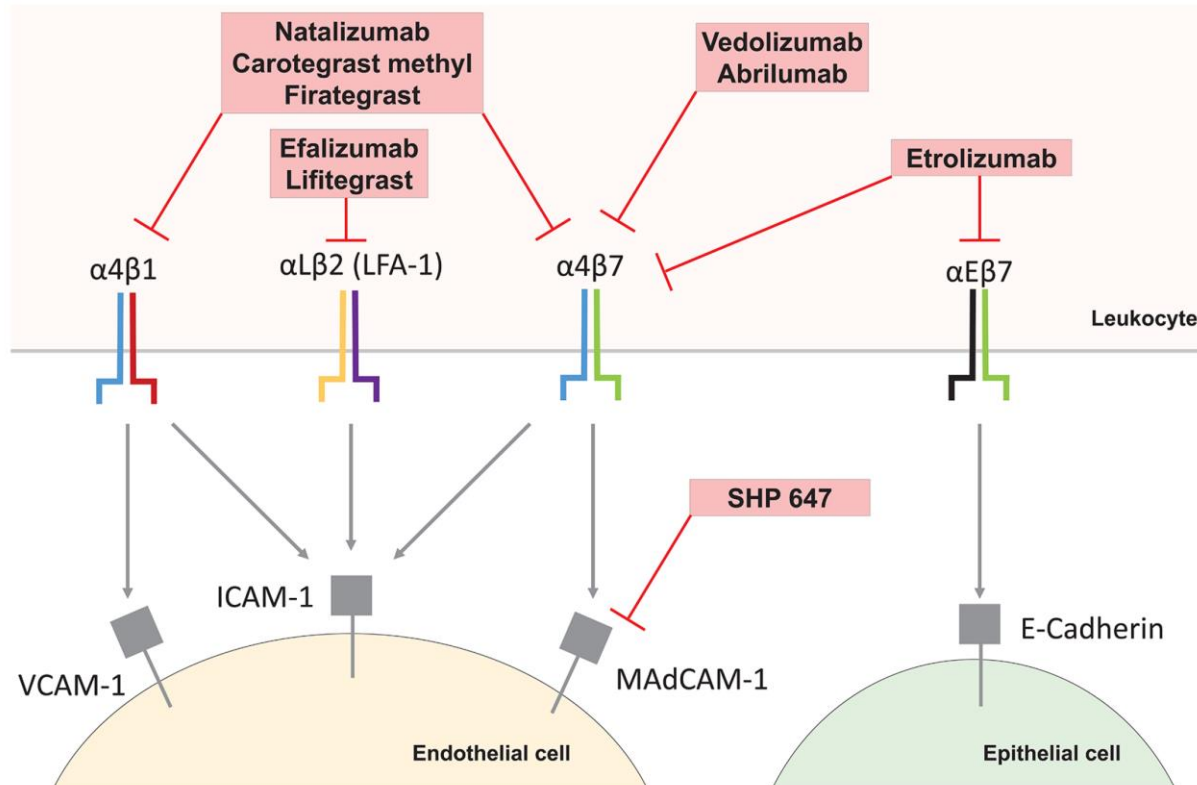


- Επαναστατικά φάρμακα στις πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες
- Αξιολογούνται σε αυτοάνοσα νοσήματα
 - ΣΕΛ
 - ΡΑ
 - Μυασθένεια

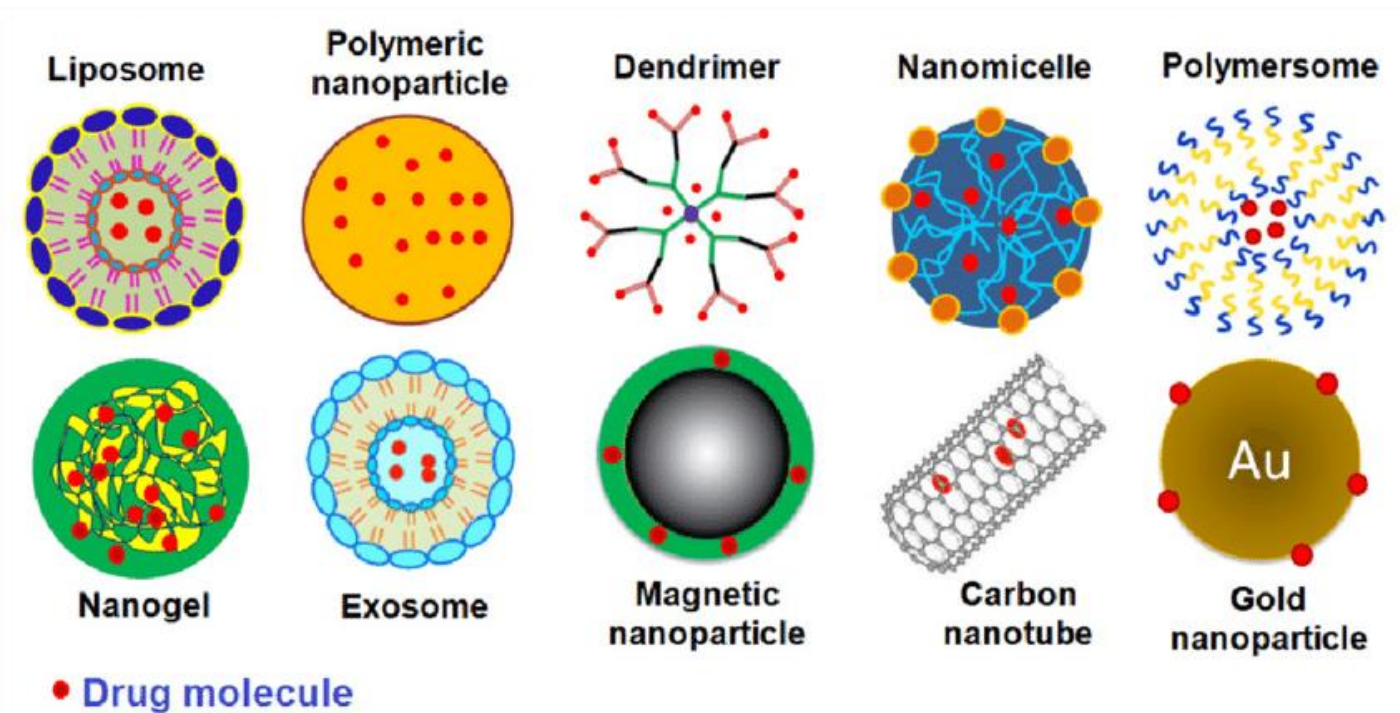


Στοχεύοντας ιντεγκρίνες...

- Παρεμποδίζονται τα λεμφοκύτταρα να διεισδύσουν σε ιστούς-στόχους
- Αποτελεσματικά σε MS, IBD
- Κίνδυνος PML (natalizumab)



Nanocarriers. Επανάσταση στο τρόπο χορήγησης των φαρμάκων?



- Επιτρέπουν την μεταφορά του φαρμάκου σε συγκεκριμένα κύτταρα/ιστούς
- Αύξηση αποτελεσματικότητας με περιορισμό τοξικότητας



Ευχαριστώ!

Email: jimdaoussis@hotmail.com